

23. 1. 2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

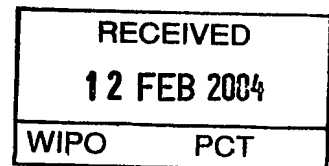
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 2 年 1 2 月 2 6 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 2 - 3 7 6 2 7 2  
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 2 - 3 7 6 2 7 2]

出 願 人  
Applicant(s): イハラケミカル工業株式会社

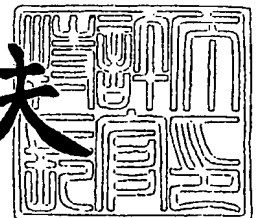
**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)



2 0 0 4 年 1 月 1 6 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 IC0301

【あて先】 特許庁長官 太田 信一郎 殿

【国際特許分類】 C07C211/16

【発明の名称】 ベンジルアミン誘導体の製造方法

【請求項の数】 3

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県庵原郡富士川町中之郷 2256 番地 イハラケミカル工業株式会社 研究所内

【氏名】 伊藤 彰記

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県庵原郡富士川町中之郷 2256 番地 イハラケミカル工業株式会社 研究所内

【氏名】 大橋 秀昭

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県庵原郡富士川町中之郷 2256 番地 イハラケミカル工業株式会社 研究所内

【氏名】 曲渕 景友

【特許出願人】

【識別番号】 000102049

【住所又は居所】 東京都台東区池之端 1 丁目 4 番 26 号

【氏名又は名称】 イハラケミカル工業株式会社

【代表者】 望月 信彦

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 066006

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

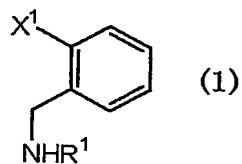
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ベンジルアミン誘導体の製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (1)

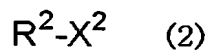
【化 1】



(式中、X<sup>1</sup> はハロゲン原子を示し、R<sup>1</sup> はアシル基を示す。)

で表されるベンジル誘導体と、一般式 (2)

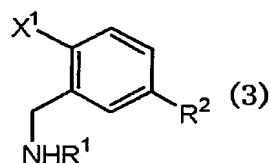
【化 2】



(式中、X<sup>2</sup> はハロゲン原子を示し、R<sup>2</sup> はアシル基を示す。)

で表されるハロアシル化合物とを、ルイス酸存在下で反応させることを特徴とする、一般式 (3)

【化 3】

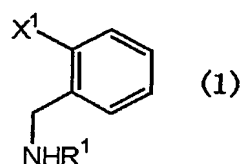


(式中、X<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> は前記と同じ意味を示す。)

で表されるベンジルアミン誘導体の製造方法。

【請求項 2】 一般式 (1)

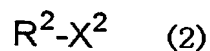
【化 4】



(式中、X<sup>1</sup> はハロゲン原子を示し、R<sup>1</sup> はアシル基を示す。)

で表されるベンジル誘導体と、一般式 (2)

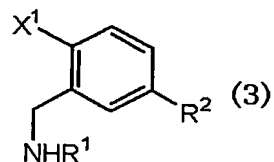
## 【化5】



(式中、 $X^2$  はハロゲン原子を示し、 $R^2$  はアシル基を示す。)

で表されるハロアシル化合物とを、ルイス酸存在下で反応させて、一般式 (3)

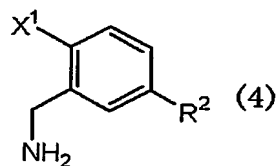
## 【化6】



(式中、 $X^1$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  は前記と同じ意味を示す。)

で表されるベンジルアミン誘導体とし、該ベンジルアミン誘導体を加水分解して、一般式 (4)

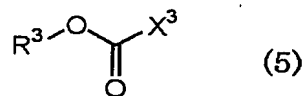
## 【化7】



(式中、 $X^1$ 、 $R^2$  は前記と同じ意味を示す。)

で表されるアミノ誘導体とした後、該アミノ誘導体と、一般式 (5)

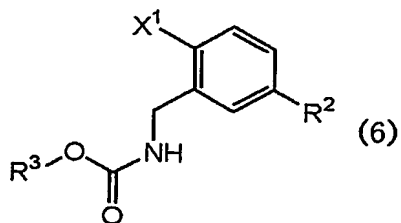
## 【化8】



(式中、 $X^3$  はハロゲン原子を示し、 $R^3$  はアルキル基を示す。)

で表されるハロ蟻酸エステルを、塩基存在下で反応させることを特徴とする、一般式 (6)

## 【化9】

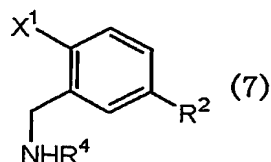


(式中、 $X^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  は前記と同じ意味を示す。)

で表されるカーバメイト誘導体の製造方法。

【請求項 3】 一般式 (7)

【化 10】



(式中、 $X^1$  はハロゲン原子を示し、 $R^2$  はアシル基を示し、 $R^4$  は水素原子又はアシル基を示す。)

で表されるアシルベンジルアミン誘導体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明はカーバメイト系農園芸用殺菌剤の製造に有用な中間体であるベンジルアミン誘導体の製造方法、該製造方法を経由するカーバメイト誘導体の製造方法、及びカーバメイト誘導体の製造方法における有用な中間体に関するものである。

【0002】

【従来技術】

従来、カーバメイト系農園芸用殺菌剤の製造は、①後記する本願一般式 (6) で表されるカーバメイト誘導体をヒドロキシルアミン又はその誘導体と反応させることにより製造する方法 (特許文献 1 の製造方法 1 参照) や、②トルエン誘導体をハロゲン化して  $\alpha$ -ハロ置換トルエン誘導体とし、これに更にシアン酸カリ等を反応させてカーバメイト化した後、ニトロ基を導入し、該ニトロ基をアミノ基に変換した上で、これをジアゾ化してからオキシム化合物と反応させることにより製造する方法 (特許文献 1 の化 11 及び製造方法 5 参照) が知られている。

【0003】

また、上記①の方法と②の方法では、収率や反応の安定性、作業や操作容易性の他に、ジアゾ化を経由せず安全であると云った観点から、工業的製造においては①の方法が好ましいと考えられる (特許文献 1 の製造例 3、同 6 参照)。

## 【0004】

一方、上記①の方法において用いる、後記する本願一般式(6)で表されるカーバメイト誘導体の製造については、アシル基を有するトルエン誘導体をハロゲン化して、アシル基を有する $\alpha$ -ハロ置換トルエン誘導体とし、これに更にシアン酸カリ等を反応させてカーバメート化する方法(特許文献1の化8参照)、又はアルコキシカルボニル基を有するトルエン誘導体をハロゲン化して、アルコキシカルボニル基を有する $\alpha$ -ハロ置換トルエン誘導体とし、これに更にシアン酸カリ等を反応させてカーバメート基を導入した後、アルコキシカルボニル基をアシル基にまで官能基変換する方法が知られていた(特許文献1の化9参照)。

## 【0005】

しかし、前者の、特許文献1の化8の方法では、その原料であるアシル基を有するトルエン誘導体の製造において、アシル基を核導入する際の位置選択性が低く位置異性体が副生することにより目的物であるアシル基を有するトルエン誘導体の収率の低下が避けられない。また、後者の、特許文献1の化9の方法では、工程数が比較的長く、更に、カーバメイト基自体を酸、塩基中での過酷な条件に曝すために、カーバメート基を安定に維持できず反応条件下でカーバメート基が分解してしまう場合があると云う難点があった。更に、何れの方法も原料からの全工程での収率が不十分である点も改良が望まれていた。

## 【0006】

## 【特許文献1】

特開 2001-106666号公報

## 【0007】

## 【発明が解決しようとする課題】

上記従来の技術の持つ欠点を解決した、新しいカーバメイト誘導体の製造に有用な製造方法及び有用な新規中間体の開発が望まれていた。

## 【0008】

## 【課題を解決するための手段】

上記のような状況に鑑み、本発明者がカーバメイト誘導体の新規な合成ルートについて鋭意研究を重ねた結果、意外にも、アミノ基が保護されたベンジル化合

物（ベンジル誘導体）にアシル基を導入すると高い位置選択性を伴ってアシル基が導入され、新規なベンジルアミン誘導体を得られ、このものを加水分解することによりアミノ脱保護したのち、ハロ蟻酸エステルと反応させると、異性体も殆ど生成せずに後記する一般式（6）で表されるカーバメイト誘導体が製造でき、上記従来技術において望まれていた改良を達成できることを見出し、この知見に基づき本発明を完成するに至った。

## 【0009】

## 【発明の実施の形態】

以下、本発明について詳細に説明する。

## 【0010】

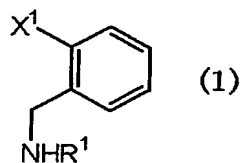
本発明は、下記〔1〕乃至〔25〕項に記載の発明を提供する事により前記課題を解決したものである。

## 【0011】

〔1〕 一般式（1）

## 【0012】

【化11】



## 【0013】

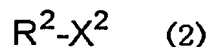
（式中、X<sup>1</sup> はハロゲン原子を示し、R<sup>1</sup> はアシル基を示す。）

## 【0014】

で表されるベンジル誘導体と、一般式（2）

## 【0015】

【化12】



## 【0016】

（式中、X<sup>2</sup> はハロゲン原子を示し、R<sup>2</sup> はアシル基を示す。）

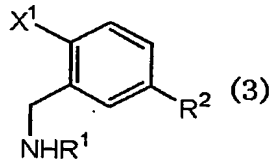
## 【0017】



で表されるハロアシル化合物とを、ルイス酸存在下で反応させることを特徴とする、一般式 (3)

【0018】

【化13】



【0019】

(式中、X¹、R¹、R² は前記と同じ意味を示す。)

【0020】

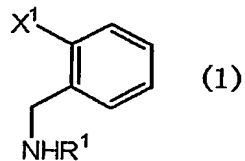
で表されるベンジルアミン誘導体の製造方法。

【0021】

〔2〕 一般式 (1)

【0022】

【化14】



【0023】

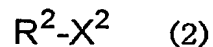
(式中、X¹ はハロゲン原子を示し、R¹ はアシル基を示す。)

【0024】

で表されるベンジル誘導体と、一般式 (2)

【0025】

【化15】



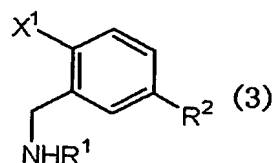
【0026】

(式中、X² はハロゲン原子を示し、R² はアシル基を示す。)

【0027】

で表されるハロアシル化合物とを、ルイス酸存在下で反応させて、一般式 (3)

## 【化16】



【0028】

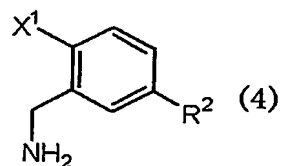
(式中、X<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は前記と同じ意味を示す。)

【0029】

で表されるベンジルアミン誘導体とし、該ベンジルアミン誘導体を加水分解して、一般式(4)

【0030】

## 【化17】



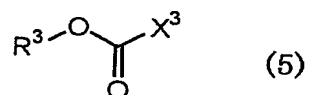
【0031】

(式中、X<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は前記と同じ意味を示す。)

で表されるアミノ誘導体とした後、該アミノ誘導体と、一般式(5)

【0032】

## 【化18】



【0033】

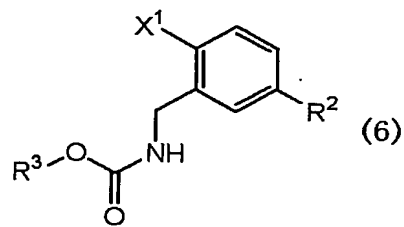
(式中、X<sup>3</sup>はハロゲン原子を示し、R<sup>3</sup>はアルキル基を示す。)

【0034】

で表されるハロ蟻酸エステルを、塩基存在下で反応させることを特徴とする、一般式(6)

【0035】

## 【化19】



## 【0036】

(式中、X<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は前記と同じ意味を示す。)

## 【0037】

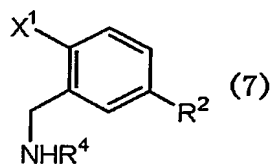
で表されるカーバメイト誘導体の製造方法。

## 【0038】

〔3〕一般式(7)

## 【0039】

## 【化20】



## 【0040】

(式中、X<sup>1</sup>はハロゲン原子を示し、R<sup>2</sup>はアシル基を示し、R<sup>4</sup>は水素原子又はアシル基を示す。)

## 【0041】

で表されるアシルベンジルアミン誘導体。

## 【0042】

〔4〕X<sup>1</sup>が塩素原子である、〔1〕項に記載のベンジルアミン誘導体の製造方法。

## 【0043】

〔5〕R<sup>1</sup>が脂肪族アシル基である、〔1〕項に記載のベンジルアミン誘導体の製造方法。

## 【0044】

〔6〕X<sup>1</sup>が塩素原子であり、R<sup>1</sup>が脂肪族アシル基である、〔1〕項に記載の

ベンジルアミン誘導体の製造方法。

【0045】

〔7〕  $X^1$  が塩素原子であり、 $R^1$  が炭素数 1 乃至 7 の脂肪族アシル基である、  
〔1〕 項に記載のベンジルアミン誘導体の製造方法。

【0046】

〔8〕  $X^1$  が塩素原子であり、 $R^1$  がアセチル基である、〔1〕 項に記載のベン  
ジルアミン誘導体の製造方法。

【0047】

〔9〕  $X^1$  が塩素原子である、〔2〕 項に記載のカバメート誘導体の製造方法。

【0048】

〔10〕  $R^1$  が脂肪族アシル基である、〔2〕 項に記載のカバメート誘導体の製  
造方法。

【0049】

〔11〕  $X^1$  が塩素原子であり、 $R^1$  が脂肪族アシル基である、〔2〕 項に記載  
のカバメート誘導体の製造方法。

【0050】

〔12〕  $X^1$  が塩素原子であり、 $R^1$  が炭素数 1 乃至 7 の脂肪族アシル基である  
、〔2〕 項に記載のカバメート誘導体の製造方法。

【0051】

〔13〕  $X^1$  が塩素原子であり、 $R^1$  がアセチル基である、〔2〕 項に記載のカ  
バメート誘導体の製造方法。

【0052】

〔14〕  $X^2$  が塩素原子である、〔2〕 項に記載のカバメート誘導体の製造方法  
。

【0053】

〔15〕  $R^2$  が脂肪族アシル基である、〔2〕 項に記載のカバメート誘導体の製  
造方法。

【0054】

〔16〕  $X^2$  が塩素原子であり、 $R^2$  が脂肪族アシル基である、〔2〕 項に記載

のカバメート誘導体の製造方法。

【0055】

〔17〕 $X^2$ が塩素原子であり、 $R^2$ が炭素数1乃至7の脂肪族アシル基である、〔2〕項に記載のカバメート誘導体の製造方法。

【0056】

〔18〕 $X^2$ が塩素原子であり、 $R^2$ がアセチル基である、〔2〕項に記載のカバメート誘導体の製造方法。

【0057】

〔19〕 $X^1$ 、 $X^2$ が塩素原子であり、 $R^1$ 、 $R^2$ が炭素数1乃至7の脂肪族アシル基である、〔2〕項に記載のカバメート誘導体の製造方法。

【0058】

〔20〕 $X^1$ 、 $X^2$ が塩素原子であり、 $R^1$ 、 $R^2$ がアセチル基である、〔2〕項に記載のカバメート誘導体の製造方法。

【0059】

〔21〕 $X^1$ 、 $X^2$ が塩素原子であり、 $R^1$ 、 $R^2$ がアセチル基である、塩基が炭酸カリウムである、〔2〕項に記載のカバメート誘導体の製造方法。

【0060】

〔22〕 $X^1$ が塩素原子であり、 $R^1$ が炭素数1乃至7の脂肪族アシル基である、〔3〕項に記載のアシルベンジルアミン誘導体。

【0061】

〔23〕 $X^1$ が塩素原子であり、 $R^2$ が炭素数1乃至7の脂肪族アシル基である、〔3〕項に記載のアシルベンジルアミン誘導体。

【0062】

〔24〕 $X^1$ が塩素原子であり、 $R^1$ 、 $R^2$ が炭素数1乃至7の脂肪族アシル基である、〔3〕項に記載のアシルベンジルアミン誘導体。

【0063】

〔25〕 $X^1$ が塩素原子であり、 $R^1$ 、 $R^2$ がアセチル基である、〔3〕項に記載のアシルベンジルアミン誘導体。

【0064】

なお、上記〔1〕では、一般式（1）で表されるベンジル誘導体と一般式（2）で表されるハロアシル化合物との反応において、アシル基（R<sup>2</sup>）が高選択的に一般式（3）に示した位置（5-位）に導入される（即ち、位置選択性が高い）ため、副生物として位置異性体が殆ど生成しない点が特徴的であり、目的物の工業的生産において極めて有用である。また、前記一般式（6）で表されるカーバメイト誘導体は、前述のカーバメイト系殺菌剤の中間体として有用な化合物である。（特開 2001-106666 号公報参照。）

#### 【0065】

以下、本発明について詳細に説明する。

#### 【0066】

まず、本発明〔1〕の製造法について説明する。

#### 【0067】

本発明方法〔1〕は、一般式（1）で表されるベンジル誘導体と一般式（2）で表されるハロアシル化合物とを、ルイス酸存在下で反応させることにより、一般式（3）で表されるベンジルアミン誘導体を製造する方法であり、該反応においては、アシル基が高選択的に一般式（3）で表される位置（5-位）に導入される点で特徴的であり、工業的使用において有用である。

#### 【0068】

一般式（1）中の R<sup>1</sup> のアシル基としては、例えば、脂肪族アシル基、脂環式アシル基、芳香族アシル基等であれば良い。

#### 【0069】

ここで、該脂肪族アシル基（R<sup>1</sup>）は、直鎖脂肪族アシル基、分岐脂肪族アシル基の何れでも良く、また、その脂肪族残基中に不飽和結合を含んでも良く、また、脂環式アルキル基等の脂環式基が置換していても良く、このような脂肪族アシル基としては、例えば炭素数 1 乃至 7（炭素数については、例えばこの場合では「C1～C7」の様に略記する。）直鎖又は分岐脂肪族アシル基、具体的にはホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、2-プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基、アリルカルボニル基、シクロヘキシルメチルカルボニル基等を例示することができる。

該脂環式アシル基 (R<sup>1</sup>) は、その脂環式残基中に不飽和結合を含んでも良く、例えば、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキルカルボニル基、具体的にはシクロプロピルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基、シクロヘキシルカルボニル基や、1-シクロヘキセニルカルボニル基等を例示できる。

該芳香族アシル基 (R<sup>1</sup>) としては、アルキル基、アルコキシ基等が置換しても良く、例えばベンゾイル基、4-メチルベンゾイル基、4-メトキシベンゾイル基等を包含する芳香族アシル基を例示できる。

一般式（１）で表されるベンジル誘導体のR<sup>1</sup>は、一般式（２）で表されるハロアシル化合物との反応における目的物収率や、後の工程での反応性の観点から脂肪族アシル基が好ましく、好ましくはC<sub>1</sub>～C<sub>7</sub>脂肪族アシル基であり、特に好ましくはアセチル基である。

一般式(1)中のX<sup>1</sup>はハロゲン原子を示し、具体的には例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子である。

従って、一般式(1)で表されるベンジル誘導体の例としては、例えば、N-[(2-クロロフェニル)メチル]アセトアミド、N-[(2-ブロモフェニル)メチル]アセトアミド、N-[(2-フルオロフェニル)メチル]アセトアミド、N-[(2-クロロフェニル)メチル]プロパンアミド、N-[(2-ブロモフェニル)メチル]プロパンアミド、N-[(2-フルオロフェニル)メチル]プロパンアミド、N-[(2-クロロフェニル)メチル]-2-メチルプロパンアミド、N-[(2-ブロモフェニル)メチル]-2-メチルプロパンアミド、N-[(2-フルオロフェニル)メチル]-2-メチルプロパンアミド、N-[(2-クロロフェニル)メチル]-2-メチルブタンアミド、N-[(2-ブロモフェニル)メチル]-2-メチルブタンアミド、N-[(2-フルオロフェニル)メチル]-2-メチルブタンアミド、N-[(2-クロロフェニル)メチル]

ル] ベンズアミド、N-〔(2-ブロモフェニル) メチル] ベンズアミド、N-〔(2-フルオロフェニル) メチル] ベンズアミド等を例示することができる。

#### 【0075】

これらの一般式(1)で表されるベンジル誘導体は公知化合物であるかあるいは、対応する2-ハロゲノベンジルアミン化合物に、対応する酸無水物又は酸クロライドを反応させる方法等によって合成できる化合物である。

#### 【0076】

一般式(2)中のアシル基(R<sup>2</sup>)としては、例えば、脂肪族アシル基、脂環式アシル基、芳香族アシル基等であれば良い。

#### 【0077】

ここで、該脂肪族アシル基(R<sup>2</sup>)は、直鎖脂肪族アシル基、分岐脂肪族アシル基の何れでも良く、また、その脂肪族残基中に不飽和結合を含んでも良く、また、脂環式アルキル基等の脂環式基が置換していても良く、このような脂肪族アシル基としては、例えばC<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>直鎖又は分岐脂肪族アシル基、具体的にはホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、2-プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基、アリルカルボニル基、シクロヘキシルメチルカルボニル基等を例示することができる。

#### 【0078】

該脂環式アシル基(R<sup>2</sup>)は、その脂環式残基中に不飽和結合を含んでも良く、例えば、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキルカルボニル基、具体的にはシクロプロピルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基、シクロヘキシルカルボニル基や、1-シクロヘキセニルカルボニル基等を例示できる。

#### 【0079】

該芳香族アシル基(R<sup>2</sup>)としては、アルキル基、アルコキシ基等が置換しても良く、例えばベンゾイル基、4-メチルベンゾイル基、4-メトキシベンゾイル基等を包含する芳香族アシル基を例示できる。

#### 【0080】

一般式(2)で表されるハロアシル化合物のR<sup>2</sup>は、目的物収率の観点から脂肪族アシル基が好ましく、好ましくはC<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>脂肪族アシル基であり、特に好



ましくはアセチル基である。

#### 【0081】

一般式(2)中の $X^2$ はハロゲン原子、具体的にはフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示す。

#### 【0082】

従って、一般式(2)で表されるハロアシル化合物の例としては、例えばアセチルクロライド、アセチルプロミド、プロピオニルクロライド、ブチリルクロライド、イソブチリルクロライド、バレリルクロライド、イソバレリルクロライド、*t*-ブチルアセチルクロライド、2-エチルブチリルクロライド等を挙げることができる。

#### 【0083】

これらの一般式(2)で表されるハロアシル化合物は、公知化合物であるか、あるいは、対応するカルボン酸を、例えばチオニルクロライドによりクロル化する方法などにより合成できる。

#### 【0084】

当反応における一般式(2)で表されるハロアシル化合物の使用量は、一般式(1)で表されるベンジル化合物1モルに対して如何なるモル比でも反応するが、通常1.0~2.0モル、好ましくは1.0~1.5モル、より好ましくは1.0~1.2モルの範囲を例示できる。

#### 【0085】

当反応はルイス酸存在下で行う。当反応に用いるルイス酸としては、例えば、塩化アルミニウム( $AlCl_3$ )、塩化亜鉛( $ZnCl_2$ )、塩化鉄(III)( $FeCl_3$ )等のハロゲン化金属を例示することができるが、好ましくは、塩化アルミニウム( $AlCl_3$ )を用いて行うのがよい。当反応におけるルイス酸の使用量は、一般式(1)で表されるベンジル化合物1モルに対して2.0~5.0モル、好ましくは2.5~3.0モルの範囲であれば良い。

#### 【0086】

当反応は、無溶媒でも充分行うことが出来るが、溶媒を用いて行うこともできる。当反応に用いる溶媒としては、反応を阻害しないしなものであれば良く

、例えば、ニトロベンゼン、ジクロロベンゼン、トリクロロベンゼン等の、ニトロ基、ハロゲン等が1以上置換していても良い芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化脂肪族炭化水素類が挙げられる。好ましくはジクロロメタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類が良い。溶媒は単独で、又は任意の混合割合の混合溶媒として用いることが出来る。溶媒量としては、反応系の攪拌が充分に出来る量であれば良いが、一般式(1)で表されるベンジルアミン化合物1モルに対して通常0.1~2.01、好ましくは0.3~1.01、より好ましくは0.3~0.81の範囲であれば良い。

#### 【0087】

当反応の反応温度は20℃~使用する溶媒の還流温度、の範囲を例示できるが、好ましくは30~80℃、好ましくは40~60℃の範囲が良い。

#### 【0088】

当反応の反応時間は特に制限されないが、副生物抑制の観点等から、好ましくは6時間~24時間がよい。

#### 【0089】

当反応で得られる一般式(3)で表されるベンジルアミン誘導体は、一般式(6)で表されるカーバメイト誘導体の中間原料として有用な化合物である。

#### 【0090】

続いて本発明〔2〕について説明する。

#### 【0091】

本発明〔2〕は、前記本発明〔1〕の方法を経由する、一般式(6)で表されるカーバメイト誘導体の製造方法であり、一般式(1)で表されるベンジル化合物と、一般式(2)で表されるハロアシル化合物とを、ルイス酸存在下で反応させることにより、一般式(3)で表されるベンジルアミン誘導体を製造し、この一般式(3)で表されるベンジルアミン誘導体を加水分解して得られる一般式(4)で表されるアミノ誘導体と、一般式(5)で表されるハロ蟻酸エステルとを、塩基存在下で反応させることにより、一般式(6)で表されるカーバメイト誘導体を得るものである。

#### 【0092】

一般式 (3) で表されるベンジルアミン誘導体の製造は前記 [1] の通りである。

#### 【0093】

前記本発明 [1] により得られる一般式 (3) で表されるベンジルアミン誘導体を加水分解することによる一般式 (4) で表されるアミノ誘導体の製造について説明する。

#### 【0094】

一般式 (4) で表されるベンジルアミン誘導体の加水分解は、ブレンステッド酸を用いて行う。

#### 【0095】

当加水分解反応に用いるブレンステッド酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等の、ハロゲンが置換しても良い脂肪族カルボン酸類；硫酸、塩酸等の鉱酸類を例示することができるが、鉱酸類が好ましく、特に硫酸、より詳しくは、20～80%、好ましくは40～80%の硫酸を用いて行うのがよい。当反応におけるブレンステッド酸の使用量は、一般式 (3) で表されるアシル誘導体 1 モルに対して 1.0～5.0 モル、好ましくは 2.0～3.0 モルの範囲であれば良い。

#### 【0096】

又、当反応において水は一般式 (3) で表されるベンジルアミン誘導体 1 モルに対して化学量論以上、具体的には 1 モル以上あればよい。

#### 【0097】

当反応は、無溶媒でも充分行うことが出来るが、溶媒を用いて行うこともできる。当反応に用いる溶媒としては、反応を阻害しないしなものであれば良く、例えば、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、トリクロロベンゼン等の、C1～C6 アルキル基、ハロゲン等が 1 以上置換していても良い芳香族炭化水素類等が挙げられる。好ましくはトリクロロベンゼンが良い。溶媒は単独で、又は任意の混合割合の混合溶媒として用いることが出来る。溶媒量としては、反応系の攪拌が充分に出来る量であれば良いが、一般式 (3) で表されるベンジルアミン誘導体 1 モルに対して、通常 0.05～0.5 l、好ましく

は 0.1 ~ 0.31、より好ましくは 0.1 ~ 0.21 の範囲であれば良い。

【0098】

当反応の反応温度は 70℃ ~ 使用する溶媒の還流温度、の範囲を例示できるが、好ましくは 80 ~ 130℃、より好ましくは 100 ~ 110℃ の範囲が良い。

【0099】

当反応の反応時間は特に制限されないが、副生物抑制の観点等から、好ましくは 5 時間 ~ 15 時間がよい。

【0100】

続いて、上記の如くして得られる一般式 (4) で表されるアミノ誘導体に、一般式 (5) で表されるハロ蟻酸エステルを、塩基存在下で反応させて、一般式 (6) で表されるカーバメイト誘導体を得る反応について説明する

【0101】

一般式 (5) 中の R<sup>3</sup> は、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基等の直鎖又は分岐 C1 ~ C7 アルキル基を示す、。

【0102】

また、一般式 (5) 中の X<sup>3</sup> は、ハロゲン原子、具体的にはフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示す。

【0103】

従って、当反応に使用できる一般式 (5) で表されるハロ蟻酸エステルとしては、具体的には例えば、クロロ蟻酸メチルエステル、クロロ蟻酸エチルエステル、クロロ蟻酸 n-プロピルエステル、クロロ蟻酸イソプロピルエステル、クロロ蟻酸 n-ブチルエステル、クロロ蟻酸イソブチルエステル等を挙げることができる。

【0104】

一般式 (5) で表されるハロ蟻酸エステルは公知の化合物である。

【0105】

当反応における、一般式 (4) で表されるアミノ誘導体と一般式 (5) で表されるハロ蟻酸エステルのモル比は、如何なるモル比でも反応が進行するが、一般

式(4)で表されるアミノ誘導体1モルに対して、一般式(5)で表されるハロ蟻酸エステルが、通常1.0～2.0モル、好ましくは1.0～1.5モル、より好ましくは1.0～1.2モルの範囲を例示できる。

#### 【0106】

当反応は塩基を用いて行う。当反応に用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の三級アミンに代表される有機塩基；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩；水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物等を例示することができるが、好ましくはアルカリ金属炭酸塩であり、特に好ましくは炭酸カリウムを用いて行うのがよい。当反応における塩基の使用量は、一般式(4)で表されるアミノ誘導体1モルに対して、1.0～3.0モル、好ましくは1.1～1.5モルの範囲であれば良い。

#### 【0107】

当反応は、無溶媒でも充分行うことが出来るが、溶媒を用いて行うこともできる。当反応に用いる溶媒としては、反応を阻害しないしなものであれば良く、例えば、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の、アルキル基、ハロゲン等が1以上置換していても良い芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等の酢酸エステル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、テトラメチル尿素、ヘキサメチルホスホリクトリアミド(HMPA)等の非プロトン性極性溶媒類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン等のエーテル系溶媒類等が挙げられる。好ましくは芳香族炭化水素類であり、特に好ましくはトルエンが良い。溶媒は単独で、又は任意の混合割合の混合溶媒として用いることが出来る。溶媒量としては、反応系の攪拌が充分に出来る量であれば良いが、一般式(4)で表されるアミノ誘導体1モルに対して、通常0.2～2.01、好ましくは0.5～1.01の範囲であれば良い。

#### 【0108】

当反応の反応温度は0℃～使用する溶媒の還流温度、の範囲を例示できるが、好ましくは10～80℃、より好ましくは20～60℃の範囲が良い。

## 【0109】

当反応の反応時間は特に制限されないが、副生物抑制の観点等から、好ましくは0.5時間～6時間がよい。

## 【0110】

上記の如くして本発明〔2〕により得られる一般式(6)で表されるカーバメイト誘導体は、カーバメイト系農薬(特に殺菌剤)の中間原料として有用な化合物である。

## 【0111】

また、前記の如くして得られる一般式(4)で表されるアミノ誘導体に、アミノ基の保護に一般的に使用される公知の試薬〔例えば、クロロ蟻酸ベンジル、ジ炭酸ジ $t$ -ブチル等の蟻酸エステル試薬；プロピオン酸クロライド等の酸ハライド試薬；塩化エチル等のハロゲン化アルキル試薬；2-( $t$ -ブトキシカルボニルオキシイミノ)-2-フェニルアセトニトリル等〕を反応させることにより、①ウレタン型(R=BOC基( $t$ -butoxycarbonyl)、Cbz基(benzyloxycarbonyl)、Cbz(OMe)基( $p$ -methoxybenzyloxycarbonyl)、Cbz(Cl)基( $p$ -chlorobenzyloxycarbonyl)、Cbz(NO<sub>2</sub>)基( $p$ -nitrobenzyloxycarbonyl)等)、②本発明化合物(1)であるアシル型(ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等)、③アルキル型(メチル基；エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、sec-ブチル基、 $t$ -ブチル基、 $n$ -ペンチル基、 $n$ -ヘキシル基等のC1～C6直鎖又は分岐アルキル基)等の公知の保護基によりアミノ基が保護された、各種アミノ保護置換体化合物を製造することもできる。アミノ保護置換体の合成法については既知の方法が適用できる。

## 【0112】

続いて、〔3〕項記載の発明について説明する。

## 【0113】

〔3〕項記載の本発明化合物は、一般式(7)で表されるアシルベンジルアミン誘導体である。

## 【0114】

本発明〔3〕の一般式（6）で表されるアシルベンジルアミン誘導体は、前記本発明〔1〕、〔2〕で得られる、一般式（3）で表されるベンジルアミン誘導体及び一般式（4）で表されるアミノ誘導体であって、前記の如く、農薬として有用であることが知られているカーバメイト系化合物の中間体となる、一般式（6）で表されるカーバメート誘導体の製造原料として有用な化合物である。

#### 【0115】

一般式（7）において、置換基  $X^1$  はハロゲン原子を示し、具体的には例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子である。

#### 【0116】

一般式（7）において、置換基  $R^4$  は水素原子又は前記  $R^2$  と同様のアシル基を示す。ここで  $R^2$  と同様なアシル基とは、例えば脂肪族アシル基、脂環式アシル基、芳香族アシル基等であれば良い。

#### 【0117】

ここで、該脂肪族アシル基（ $R^4$ ）は、直鎖脂肪族アシル基、分岐脂肪族アシル基の何れでも良く、また、その脂肪族残基中に不飽和結合を含んでも良く、また、脂環式アルキル基等の脂環式基が置換していても良く、このような脂肪族アシル基としては、例えば  $C^1 \sim C^7$  直鎖又は分岐脂肪族アシル基、具体的にはホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、2-プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基、アリルカルボニル基、シクロヘキシルメチルカルボニル基等を例示することができる。

#### 【0118】

該脂環式アシル基（ $R^4$ ）は、その脂環式残基中に不飽和結合を含んでも良く、例えば、 $C^3 \sim C^6$  シクロアルキルカルボニル基、具体的にはシクロプロピルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基、シクロヘキシルカルボニル基や、1-シクロヘキセニルカルボニル基等を例示できる。

#### 【0119】

該芳香族アシル基（ $R^4$ ）としては、アルキル基、アルコキシ基等が置換しても良く、例えばベンゾイル基、4-メチルベンゾイル基、4-メトキシベンゾイル基等を包含する芳香族アシル基を例示できる。

## 【0120】

このような置換基  $X^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$  を有する本発明化合物の具体例を（表1）に例示するが、本発明化合物はこれらの例示化合物に限定されるものではない。なお、化合物番号は、以下の記載において参照される。また、（表1）中の略号は、以下の意味を示す。

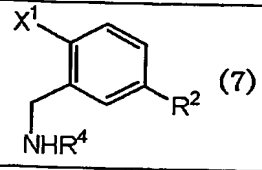
A c : アセチル基

P r n : プロピオニル基

## 【0121】



【表 1】

			
化合物番号	X¹	R²	R⁴
1	C l	A c	H
2	C l	P r n	H
3	C l	A c	A c
4	C l	P r n	A c
5	C l	A c	P r n
6	C l	P r n	P r n
7	B r	A c	H
8	B r	P r n	H
9	B r	A c	A c
10	B r	P r n	A c
11	B r	A c	P r n
12	B r	P r n	P r n
13	F	A c	H
14	F	P r n	H
15	F	A c	A c
16	F	P r n	A c
17	F	A c	P r n
18	F	P r n	P r n

## 【0122】

農園芸用殺菌剤の中間体となるカーバメイト誘導体 (6) の製造中間体としては、X¹がC l、R²がA c (アセチル基)、R⁴がH (水素原子) である化合物 1 や、X¹がC l (塩素原子)、R²がA c (アセチル基)、R⁴がA c (アセチル基) である化合物 3 を好ましいものとして例示することができる。

【0123】

【0124】

## 【発明の効果】

本発明方法により、カーバメイト系農園芸用殺菌剤の有用な中間体である一般式(6)のカーバメート誘導体を製造において有用な、一般式(3)で表されるベンジルアミン誘導体の製造方法、該製造方法を経由する一般式(6)のカーバメート誘導体を製造方法、及び新規な製造中間体化合物が提供される。本発明方法によればカーバメイト系殺菌剤の有用な中間体である一般式(6)のカーバメート誘導体を収率、純度共に良く、しかも簡便な操作で製造できるので、本発明方法は工業的な利用価値が高い。

【0125】

## 【実施例】

次に、実施例を挙げて本発明化合物の製造方法を具体的に説明するが、本発明は、これら実施例によって何ら限定されるものではない。

【0126】

## 実施例1

1) N-[(5-アセチル-2-クロロフェニル)メチル]アセトアミド(化合物番号3)の製造:[1]項記載の発明)

N-[(2-クロロフェニル)メチル]アセトアミド36.7g(0.2モル)をジクロロメタン60mlに溶解し、塩化アルミ80.0g(0.6モル)を5~30℃で加え、アセチルクロライド31.4g(0.4モル)を同温度で滴下した。室温で1時間熟成後、昇温し、加熱還流下で12時間熟成した。終了後反応液を水に注ぎトルエンで抽出後、溶媒を減圧下で留去した。残渣を冷却し析出した結晶をろ収しトルエンで洗浄後乾燥し目的化合物(融点93.1~93.7℃)を24.5g(収率:54.3%、純度99.4%)得た。

【0127】

$^1\text{H-NMR}(\text{CHCl}_3\text{-d}_1, 300 \text{ MHz}) \delta=2.0 \text{ (s, 3H, NHCOCCH}_3\text{)}, 2.6 \text{ (s, 3H, Ph-COCH}_3\text{)}, 4.6 \text{ (d, 2H, CH}_2\text{, J=6.0 Hz)}, 6.1 \text{ (br s, 1H, NHCOCCH}_3\text{)}, 7.5 \text{ (d, 1H, Ph ring, J=8.2 Hz)}, 7.8 \text{ (dd, 1H, Ph ring, J=2.2 8.2 Hz)}, 8.0 \text{ (d, 1H, Ph rin}$

g,  $J=2.2$ )

MS(GC-MS)  $m/z = 225(M^+)$ , 190 (base)

【0128】

実施例 2: N-[(5-アセチル-2-クロロフェニル)メチル]メトキシカルボキシアミドの製造

(A): 1-[3-(アミノメチル)-4-クロロフェニル]エタン-1-オン (化合物番号 1) の製造 ([6] 項記載の発明)

実施例 1 により得られた N-[(5-アセチル-2-クロロフェニル)メチル]アセトアミド 20.0 g (0.089 モル) を 50% 硫酸 55 g に溶解後、昇温し、加熱還流下で 15 時間熟成した。終了後反応液を水に注ぎトルエンを加え 25% 水酸化ナトリウムで水溶液を塩基性とした。トルエンで抽出後、溶媒を減圧下で留去し、標題化合物をほぼ定量的に得た (純度 99.2%) 得た。

【0129】

MS(GC-MS)  $m/z = 182(M^+-1)$ , 140 (base)

【0130】

(B): N-[(5-アセチル-2-クロロフェニル)メチル]メトキシカルボキシアミドの製造法 ([7] 項記載の発明)

前記実施例 2 - (A) により得た 1-[3-(アミノメチル)-4-クロロフェニル]エタン-1-オン 17.1 g (0.089 モル) を、トルエン 44.3 ml に溶解し、更に炭酸カリウム 14.7 g (0.107 モル) を仕込んだ後、クロロ炭酸メチル 9.2 g (0.098 モル) を 5~20℃で滴下後、室温で 3 時間熟成した。反応終了後、反応液に水を注ぎ、溶媒を減圧下で留去した。残渣を冷却し析出した結晶をろ収しトルエンで洗浄後乾燥し、上記化合物 (融点 108.1℃) を 19.3 g (収率; 90.2%、純度 99.8%) 得た。

【0131】

$^1\text{H-NMR}(\text{CHCl}_3\text{-d}_1, 300 \text{ MHz}) \delta = 2.6 \text{ (s, 3H, Ph-COCH}_3\text{)}, 3.7 \text{ (s, 3H, COOCH}_3\text{)}, 4.5 \text{ (d, 2H, CH}_2\text{, } J=6.3 \text{ Hz)}, 5.3 \text{ (br s, 1H, NH)}, 7.5 \text{ (d, 1H, Ph ring, } J=8.3 \text{ Hz)}, 7.8 \text{ (dd, 1H, Ph ring, } J=2.1 \text{ 8.3 Hz)}, 8.0 \text{ (s, 1H, Ph ring)}$

MS(GC-MS)  $m/z = 241(M^+)$ , 206 (base)

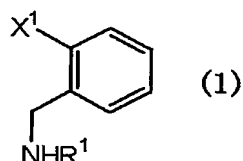
## 【書類名】 要約書

## 【要約】

【課題】 カーバメイト系の農園芸用殺菌剤の製造に有用な中間体であるベンジルアミン誘導体の製造方法の提供。

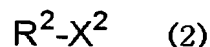
## 【解決手段】 一般式 (1)

## 【化 1】



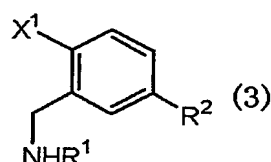
(式中、 $X^1$  はハロゲン原子を示し、 $R^1$  はアシル基を示す。) で表されるベンジル化合物と、一般式 (2)

## 【化 2】



(式中、 $X^2$  はハロゲン原子を示し、 $R^2$  はアシル基を示す。) で表されるハロアシル化合物とを、ルイス酸存在下で反応させることを特徴とする、一般式 (3)

## 【化 3】



(式中、 $X^1$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  は前記と同じ意味を示す。) で表されるベンジルアミン誘導体の製造方法、該製造方法を経由するカーバメート誘導体の製造方法、及び新規な製造中間体化合物。

【効果】 カーバメイト系農園芸用殺菌剤の有用な中間体であるカーバメート誘導体を簡便化しうるベンジルアミン誘導体の製造方法、該製造方法を経由するカーバメート誘導体の製造方法、及び新規な製造中間体化合物が提供され、カーバメイト系殺菌剤の有用な中間体であるカーバメート誘導体を収率、純度共に良く、しかも簡便な操作で製造できるので、本発明方法は工業的な利用価値が高い。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 2 - 3 7 6 2 7 2
受付番号	5 0 2 0 1 9 7 1 4 0 1
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0 0 9 5
作成日	平成 1 5 年 1 月 6 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成14年12月26日
-------	-------------

次頁無

特願 2 0 0 2 - 3 7 6 2 7 2

ページ： 1/E

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 1 0 2 0 4 9 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 8 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都台東区池之端 1 丁目 4 番 2 6 号

氏 名

イハラケミカル工業株式会社